·论著·

初治超高龄多发性骨髓瘤患者硼替佐米基础方案治疗的生存预后分析

赵凤仪，李新，詹晓凯，张佳佳，申曼，汤然，范斯斌，黄仲夏*

100043 北京市，首都医科大学附属北京朝阳医院血液与肿瘤科

*通信作者：黄仲夏，主任医师/教授；E-mail：huangzhongxia@sina.com

【摘要】 **背景** 多发性骨髓瘤（MM）是一种高度异质性疾病，超高龄老年MM患者是一类特殊群体，其治疗决策和一般评价缺乏一定的循证医学依据，在衰弱评估方面也有一定争议，有研究必要性。**目的** 探索以硼替佐米为基础方案，中国初治超高龄MM患者的一般临床特征和生存预后的影响因素，同时评价超高龄MM患者的一般状况最佳评估模式。**方法** 回顾性分析2013年11月—2023年1月于北京朝阳医院石景山院区收治的29例初诊超高龄MM患者病例资料，通过北京朝阳医院病案系统进行生存随访，随访截至2023年4月1日，本研究结局终点为总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）。根据治疗方案分为两药治疗组（n=18）和三药治疗组（n=11），比较两组患者临床和遗传学特征。采用老年评分系统（GA）评分、英国骨髓瘤研究联盟风险状况（MRP）评分和梅奥（Mayo）评分评估患者的衰弱状态，并进行疗效评价。采用Kaplan-Meier法绘制MM患者OS和PFS的生存曲线，OS和PFS影响因素的单因素分析采用Log-rank检验，采用多因素Cox比例风险回归模型分析MM患者OS和PFS的影响因素。**结果** 随访中位PFS为8.70个月（1.90~43.87个月），中位OS为17.23个月（2.00~72.83个月）。至末次随访，共21例（72.41%）患者出现疾病进展（PD）或复发，12例（41.38%）患者死亡；一线治疗客观缓解率（ORR）为82.76%（24/29），部分缓解（PR）率为51.72%（15/29），非常好的部分缓解（VGPR）率为24.14%（7/29），完全缓解（CR）率为6.90%（2/29）。两组初诊超高龄MM患者CR率、VGPR率、PR率、ORR比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。多因素Cox比例风险回归分析结果显示，MRP衰弱（HR=0.213，95%CI=0.049~0.924，P=0.039）、血清校正钙升高（HR=0.153，95%CI=0.041~0.570，P=0.005）和维持治疗（HR=4.301，95%CI=1.219~15.169，P=0.023）是影响初诊超高龄MM患者PFS的独立预后因素；维持治疗（HR=4.372，95%CI=1.049~18.221，P=0.043）是影响初诊超高龄MM患者OS的独立预后因素。**结论** 含硼替佐米两药或三药治疗方案对初治超高龄MM疗效和预后影响无明显差异，血清校正钙升高和维持治疗是影响生存的独立预后因素；MRP评分可用于评估初治超高龄MM患者预后。

【关键词】 多发性骨髓瘤；硼替佐米；预后；衰弱；老年人，80以上；总生存期；无进展生存期

【中图分类号】 R 733.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0313

Survival and Prognosis Analysis of Bortezomib Based Regimen in Newly Diagnosed Super-Aged Multiple Myeloma Patients

*ZHAO Fengyi，LI Xin，ZHAN Xiaokai，ZHANG Jiajia，SHEN Man，TANG Ran，FAN Sibin，HUANG Zhongxia**

Department of Hematology and Oncology，Beijing Chao-Yang Hospital，Catital Medical University，Beijing 100020，China.

**Corresponding author：HUANG Zhongxia，Chief physician/Professor；E-mail：huangzhongxia@sina.com*

【Abstract】 **Background** Multiple myeloma is a highly heterogeneous disease. Super-aged patients with multiple myeloma are a special group. There is a lack of evidence-based medical basis in the treatment decision and general evaluation of them，and there is also some controversy in the assessment of frailty，so there is need for further research. **Objective** To explore the clinical features and the influencing factors of survival and prognosis in newly diagnosed super-aged multiple myeloma（MM）patients with the bortezomib based regimen and to evaluate the best assessment model for the general status of patients with MM. **Methods** The clinical data of newly diagnosed super-aged patients with MM in Beijing Chao-Yang Hospital from November

基金项目：首都医科大学北京朝阳医院金种子科研基金（CYJZ202113）；石景山重点专科建设项目（石卫健医发（2021）2号）

引用本文：赵凤仪，李新，詹晓凯，等．初治超高龄多发性骨髓瘤患者硼替佐米基础方案治疗的生存预后分析［J］．中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0313.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

ZHAO F Y，LI X，ZHAN X K，et al. Survival and prognosis analysis of bortezomib based regimen in newly diagnosed super-aged multiple myeloma patients［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

本文数字出版日期：2023-08-17

2013 to January 2023 were retrospectively analyzed. Survival follow-up was conducted through the medical record system of Beijing Chao-Yang Hospital until April 1，2023，with the end points of this study of overall survival（OS）and progression-free survival（PFS）. The patients were divided into the two-drug treatment group（n=18）and three-drug treatment group（n=11），and the clinical and genetic characteristics of the two groups were compared. The Geriatric Assessment System（GA）score，UK Myeloma Research Alliance Risk Profie（MRP）score，and Mayo score were used to evaluate the frailty status and treatment efficacy. Survival curves of OS and PFS in MM patients were plotted using the Kaplan-Meier method. Log-rank test was used for univariate analysis of the influencing factors of OS and PFS. Multivariate Cox hazard risk regression model was used to analyze the influencing factors of OS and PFS in MM patients. **Results** The median PFS was 8.70 months（1.90-43.87 months）and the median OS was 17.23 months（2.00-72.83 months）. A total of 21（72.41%）patients experienced disease progression（PD）or relapse，and 12（41.38%）patients died by the final follow-up. The objective remission rate（ORR）for first-line treatment was 82.76%（24/29），the partial remission（PR）rate was 51.72%（15/29），the very good partial remission（VGPR）rate was 24.14%（7/29），and the complete remission（CR）rate was 6.90%（2/29）. There was no significant difference in CR rate，VGPR rate，PR rate and ORR between the two groups of newly diagnosed super-aged MM patients（P>0.05）. Multivariate Cox hazard risk regression analysis showed that MRP debilitation（HR=0.213，95%CI=0.049-0.924，P=0.039），elevated serum corrected calcium（HR=0.153，95%CI=0.041-0.570，P=0.005）and maintenance therapy（HR=4.301，95%CI=1.219-15.169，P=0.023）were independent influencing factors of PFS in newly diagnosed super-aged MM patients，while maintenance treatment（HR=4.372，95%CI=1.049-18.221，P=0.043）was an independent influencing factor for OS in newly diagnosed super-aged MM patients. **Conclusion** There is no significant difference in the efficacy and prognostic impact of two-drug or three-drug Bortezomib based treatment. Serum corrected calcium elevation and maintenance therapy are independent prognostic factors for survival. MRP score can be used to assess the prognosis of newly diagnosed super-aged MM patients.

【Key words】 Multiple myeloma；Bortezomib；Prognosis；Frailty；Aged，80 and over；Overall survival；Progression-free survival

多发性骨髓瘤（multiple myeloma，MM）始于意义未明的单克隆免疫球蛋白血症（monoclonal gammopathy of undetermined significance，MGUS），多发生于中老年，约占血液系统恶性肿瘤的10%[1]，是发病率排名第二的血液系统恶性肿瘤。MM是一种浆细胞恶性增殖性疾病，出现在3%~5%的65岁以上人群中和10%的80岁以上人群中，MGUS与活动性MM的进展相关，疾病进展速率为每年1%~2%，20年内进展为MM的风险约为18%[2]。但由于多数临床试验未纳入超高龄MM患者，从而使得这一部分MM患者的治疗选择和预后风险评估相对缺乏循证医学依据。国际骨髓瘤工作组（International Myeloma Working Group，IMWG）于2015年提出老年评分系统（Geriatric Assessment，GA），用于评估老年恶性肿瘤患者的综合状态。目前GA是评估老年MM状况最常用的评分系统，但其存在一定局限性，主要在于评分过程的主观性和年龄的绝对性。80岁以上的患者直接被评为衰弱人群在一定条件下并不妥当。为了克服GA的这一劣势，英国骨髓瘤研究联盟提出了英国骨髓瘤研究联盟风险状况（UK myeloma Research Alliance Risk Profie，MRP）评分，除此之外还有更为简便的梅奥（Mayo）评分。本研究旨在回顾性分析以硼替佐米为基础方案，中国初治老年超高龄MM患者的一般临床特征并比较两药与三药治疗方案对患者生存预后的影响，同时探索超高龄MM患者的最佳一般状况评分模式，为超高龄MM的个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2013年11月—2023年1月于北京朝阳医院石景山院区收治的初诊超高龄MM患者的病例资料。纳入标准：（1）诊断符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》[3]标准；（2）年龄≥80岁；（3）一线治疗选择含硼替佐米的两药或三药方案，剂量强度不低于标准剂量的70%；（4）临床基线资料和随访数据齐全。排除标准：（1）合并未得到控制的其他肿瘤；（2）在使用硼替佐米治疗前应用其他抗MM药物。根据治疗方案选择含硼替佐米的两药或三药联合化疗，将患者分为两药治疗组（n=18）和三药治疗组（n=11）。

1.2 治疗方案

两药治疗组：治疗方案为VD（硼替佐米：1.3 mg/m^2，d1、4、8、11；地塞米松：20~40 mg，d1、4、8、11）。三药治疗组：治疗方案包括VTD（硼替佐米：1.3 mg/m^2，d1、4、8、11；沙利度胺：100~200 mg，d1~21；地塞米松：20~40 mg，d1、4、8、11）、VCD（硼替佐米：1.3 mg/m^2，d1、4、8、11；环磷酰胺：200~300 mg/m^2，d1~4，地塞米松：20~40 mg，d1、4、8、11）、VRD（硼替佐米：1.3 mg/m^2，d1、4、8、11；来那度胺：25 mg，隔日1次，d1~21；地塞米松：20~40

mg，d1、4、8、11）。如患者出现严重周围神经病变或不耐受，也可将方案调整为硼替佐米治疗周方案。维持治疗可采用来那度胺 25 mg，隔日 1 次，d1~21，或沙利度胺 100~200 mg/d，或硼替佐米 1.3 mg/m^2，2 周 1 次[3]，患者均未接受自体造血干细胞移植。

1.3　一般资料

收集可能影响 MM 患者生存和预后的全部临床因素和遗传学因素，包括：性别、GA 评分、MRP 评分、Mayo 评分、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、血沉（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、血清校正钙、肌酐、三酰甘油、胆固醇、有无深静脉血栓、有无骨痛、有无髓外病变、1q21 扩增、Durie-Salmon（DS）分期、修订的国际分期标准（revised international staging system，R-ISS）分期、治疗方案、治疗中是否发生感染和是否维持治疗等因素。

1.4　老年衰弱评估

1.4.1　GA 评分：包括年龄、日常基本活动量表（Activities of Daily Living，ADL）、工具性日常升高活动能力评估（Instrumental Activities of Daily Ling，IADL）和 Charlson 合并症指数（Charlson Comorbidity Index，CCI）4 项指标[4-5]。根据合计得分将 MM 患者分为体健（0 分）、中等体健（1 分）和衰弱（≥ 2 分）[6]，体健与中等体健合并为非衰弱。

1.4.2　MRP 评分：主要包括美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分、年龄、国际分期标准（International Staging System，ISS）和 C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）4 个客观因素[7-9]。计算公式为 MRP 评分 =（ECOG-PS 评分 -2）× 0.199+（年龄 -74.7）× 0.0165+（ISS 分期 -2）× 0.212+［log（CRP+1）-2.08］× 0.0315。根据得分将患者分为体健（MRP 评分 <-0.256 分）、中等体健（-0.256 分 ≤ MRP 评分≤ -0.028 分）和衰弱（MRP 评分 >-0.028 分）[7]，体健与中等体健合并为非衰弱。

1.4.3　Mayo 评分：包括年龄≥ 70 岁、ECOG 表现状况（ECOG-performance status，ECOG-PS）和血清 N 末端 B 型利钠肽前体（N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide，NT-proBNP）≥ 300 ng/L[10-11]，每个变量各赋值 1 分。根据得分将患者分为体健（0 分）、中等体健（1~2 分）和衰弱（3 分）[10]，体健与中等体健合并为非衰弱。

1.5　疗效评价

疗效评价按照 2006 年 IMWG 提出的骨髓瘤国际统一疗效标准，即 IMWG 标准。IMWG 标准包括：严格意义的完全缓解（stringent complete response，sCR）、完全缓解（complete response，CR）、非常好的部分缓解（very good partial remission，VGPR）、部分缓解（partial response，PR）、微小缓解（minor response，MR）、疾病稳定（stable disease，SD）、疾病进展（progressive disease，PD）、临床复发和 CR 后复发。客观缓解率（objective remission rate，ORR）定义为≥ PR 的缓解，即 ORR=[（CR+VGPR+PR）/ 总样本量]× 100%。在评价疗效时除了应关注 M 蛋白和游离轻链水平的改变，若基线存在髓外浸润（extramedullary disease，EMD），还要可测量病变最大垂直径乘积之和（sum of products of greatest diameters，SPD）缩小≥ 50% 为 PR，EMD 完全消失为 CR。

1.6　随访

通过北京朝阳医院病案系统对所有患者行病例调阅、电话联系患者本人或亲属进行生存随访，随访截至 2023 年 4 月 1 日。本研究结局终点为总生存期（overall survival，OS）和无进展生存期（progression-free survival，PFS）。OS 指自疾病至任何原因死亡或末次随访的时间；PFS 指自疾病确诊至疾病进展或死亡或末次随访的时间。

1.7　统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制 MM 患者 OS 和 PFS 的生存曲线，OS 和 PFS 影响因素的单因素分析采用 Log-rank 检验，采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析 MM 患者 OS 和 PFS 的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

2013 年 11 月—2023 年 1 月，北京朝阳医院石景山院区共收治≥ 80 岁 MM 患者 38 例，将符合纳排标准的 29 例患者纳入统计分析。29 例 MM 患者中男 20 例（69.0%）、女 9 例（31.0%），中位发病年龄为 84 岁（80~91 岁）；ISS 分期：Ⅰ期 1 例（3.4%），Ⅱ期 10 例（34.5%），Ⅲ期 18 例（62.1%）；R-ISS 分期：Ⅰ期 10 例（34.5%），Ⅱ期 15 例（51.7%），Ⅲ期 4 例（13.8%）；荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）检测结果：合并 1q21 扩增 9 例（31.0%），合并 TP53 突变 1 例（3.4%），合并 IGH/FGFR3（t 4，14）异位 1 例（3.4%），合并 IGH/CCND1（t 11，14）异位 5 例（17.2%）；合并 EMD 患者 10 例（34.5%）；两药治疗组 18 例（62.1%），均为 VD 方案（硼替佐米 + 地塞米松）；三药治疗组 11 例（37.9%），包括 1 例 VTD 方案（硼替佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松）、7 例 VCD 方案（硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松）、3 例 VRD 方案（硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松）。

2.2 初诊超高龄 MM 患者衰弱评分

GA 评分：29 例 MM 患者均达到 GA 衰弱（≥ 2 分），其中 2 分 7 例，3 分 6 例，4 分 12 例，5 分 4 例。MRP 评分：衰弱（MRP 评分 >-0.028 分）18 例，中等体健（-0.256 分≤ MRP 评分≤ -0.028 分）4 例，体健（MRP 评分 <-0.256 分）为 7 例。Mayo 评分：衰弱（3 分）16 例，中等体健（1~2 分）9 例，体健（0 分）4 例。

2.3 两组临床资料比较

两组初诊超高龄 MM 患者的临床和遗传学特征比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

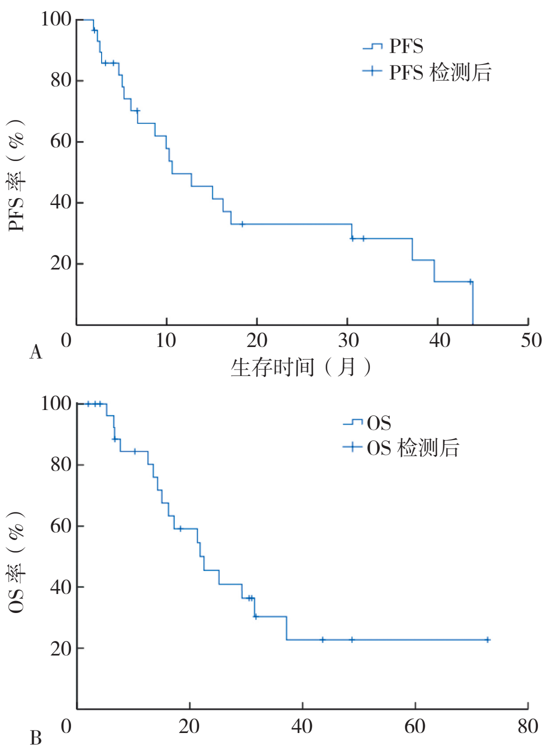
2.4 初诊超高龄 MM 患者生存情况分析

29 例 MM 患者中位 PFS 为 8.70 个月（1.90~43.87 个月），中位 OS 为 17.23 个月（2.00~72.83 个月）（图 1A、1B）。至末次随访，共 21 例（72.41%）患者出现 PD 或复发，12 例（41.38%）患者死亡；一线治疗 ORR 为 82.76%（24/29），PR 率为 51.72%（15/29），VGPR 率为 24.14%（7/29），CR 率为 6.90%（2/29）。两组初诊超高龄 MM 患者 CR、VGPR、PR、ORR 比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 2。

2.5 初诊超高龄 MM 患者预后影响因素的单因素分析

2.5.1 3 年 PFS 率：单因素分析结果显示，不同性别、Mayo 评分、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、ESR、肌酐、三酰甘油、胆固醇、深静脉血栓、骨痛、DS 分期、髓外病变、1q21 扩增、治疗方案、治疗中感染的 MM 患者 PFS 率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；而 GA 评分 <3 分患者 3 年 PFS 率高于 GA 评分≥ 3 分（P=0.023），MRP 非衰弱患者 3 年 PFS 率高于 MRP 衰弱（P=0.002），血清校正钙未升高患者 3 年 PFS 率高于血清校正钙升高（P=0.001），R-ISS 分期Ⅰ~Ⅱ期患者 3 年 PFS 率高于 R-ISS 分期Ⅲ期（P=0.019），维持治疗患者 3 年 PFS 率高于未维持治疗（P<0.001），差异有统计学意义，见图 2A~E。

2.5.2 3 年 OS 率：单因素分析结果显示，不同性别、Mayo 评分、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、ESR、肌酐、甘油三酯、胆固醇、深静脉血栓、骨痛、DS 分期、髓外病变、1q21 扩增、R-ISS 分期、治疗方案、治疗中感染的 MM 患者 PFS 率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；而 GA 评分 <3 分患者 3 年 OS 率高于 GA 评分≥ 3 分（P=0.022），MRP 非衰弱患者 3 年 OS



注：A 为 MM 患者 PFS 的 Kaplan-Meier 生存曲线，B 为 MM 患者 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线；PFS= 无进展生存期，OS= 总生存期。

图 1 初诊超高龄 MM 患者 PFS 和 OS 的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for PFS and OS in super-aged patients with newly diagnosed multiple myeloma patients

表 1 两组初诊超高龄 MM 患者的临床和遗传学特征比较〔例（%）〕

Table 1 Comparison of clinical and genetic characteristics of two groups of newly diagnosed super-aged multiple myeloma patients

组别	例数	性别		GA 评分		MRP 评分		Mayo 评分		血小板计数异常	白细胞计数异常
		男性	女性	≥ 3 分	<3 分	衰弱	非衰弱	衰弱	非衰弱		
两药治疗组	18	10（55.6）	8（44.4）	15（83.3）	3（16.7）	13（72.2）	5（27.8）	11（61.1）	7（38.9）	3（16.7）	4（22.2）
三药治疗组	11	10（90.9）	1（9.1）	7（63.6）	4（36.4）	5（45.5）	6（54.5）	5（45.5）	6（54.5）	2（18.2）	6（54.5）
χ^2 值		3.987		1.447		2.078		0.677		0.011	3.157
P 值		0.096		0.375		0.240		0.466		1.000	0.114

组别	中度以上贫血	高钙血症	肌酐升高	静脉血栓	骨痛	R-ISS 分期		髓外病变	1q21 扩增	维持治疗
						Ⅲ期	Ⅰ~Ⅱ期			
两药治疗组	12（66.7）	3（16.7）	8（44.4）	1（5.6）	15（83.3）	4（22.2）	14（77.8）	8（44.4）	7（38.9）	8（44.4）
三药治疗组	7（63.6）	2（18.2）	5（45.5）	3（27.3）	11（100.0）	0（0.0）	11（100.0）	2（18.2）	2（18.2）	4（36.4）
χ^2 值	0.028	0.011	0.003	2.708	2.045	2.836		2.084	1.368	0.184
P 值	1.000	1.000	1.000	0.139	0.268	0.268		0.234	0.412	0.717

注：GA= 老年评分系统，MRP= 英国骨髓瘤研究联盟风险状况，Mayo= 梅奥，R-ISS= 修订的国际分期标准。

表 2 两组初诊超高龄 MM 患者临床疗效比较〔例（%）〕
Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups of newly diagnosed super-aged multiple myeloma patients

组别	例数	CR	VGPR	PR	ORR
两药治疗组	18	1（5.56）	4（22.22）	11（61.11）	16（88.89）
三药治疗组	11	1（9.10）	3（27.27）	4（36.36）	8（72.73）
χ^2 值		0.133	0.343	0.279	1.250
P 值		1.000	0.677	0.710	0.339

注：CR= 完全缓解，VGPR= 非常好的部分缓解，PR= 部分缓解，ORR= 客观缓解率。

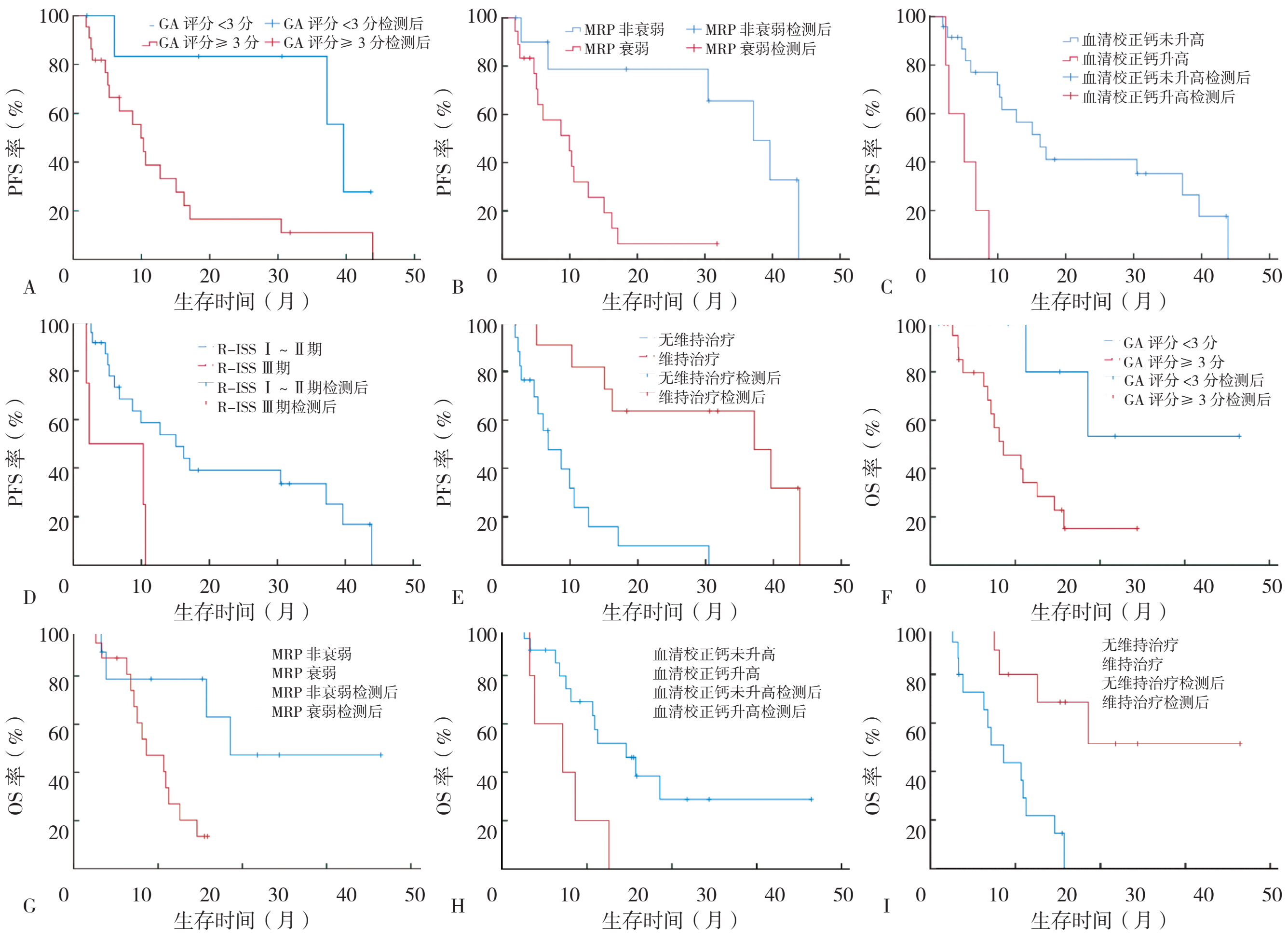
率高于 MRP 衰弱（P=0.018），血清校正钙未升高患者 3 年 OS 率高于血清校正钙升高（P=0.017），维持治疗患者 3 年 OS 率高于未维持治疗（P=0.002），差异有统计学意义，见图 2F-I。

2.6 初诊超高龄 MM 患者预后影响因素的多因素 Cox 比例风险回归分析

分别以 MM 患者 3 年 PFS 率（赋值：实测值）和 3 年 OS 率（赋值：实测值）为因变量，以单因素分析中 P<0.1 的指标：GA 评分（赋值：≥ 3 分 =1，<3 分 =0）、MRP 评分（赋值：衰弱 =1，非衰弱 =0）、血清校正钙（赋值：升高 =1，未升高 =0）、R-ISS 分期（赋值：Ⅲ期 =1，Ⅰ ~ Ⅱ期 =0）、维持治疗（赋值：是 =1，否 =0）、DS 分期（赋值：Ⅲ期 =2，Ⅰ ~ Ⅱ期 =1）为自变量纳入多因素 Cox 比例风险回归分析，结果显示，MRP 衰弱、血清校正钙升高和维持治疗是影响初诊超高龄 MM 患者 PFS 的独立预后因素（P<0.05）；维持治疗是影响初诊超高龄 MM 患者 OS 的独立预后因素（P<0.05），见表 3。

3 讨论

MM 是一种高度异质性疾病，近年来随着新药的上市和应用，MM 患者的生存质量有所改善[12]。对 MM 的预后判断，基于细胞遗传学、相关基因的预后评估指标被不断提出[13-14]，中国老年 MM 真实世界一线治疗模式也纷纷呈现于眼前[15]。但年龄超过 80 岁的超高龄 MM 患者是一类较为特殊的群体，一般体力状况和治



注：A~E 分别表示 GA 评分、MRP 衰弱、血清校正钙、R-ISS 分期、维持治疗对 MM 患者 3 年 PFS 率的影响，F~I 分别表示 GA 评分、MRP 衰弱、血清校正钙、维持治疗对 MM 患者 3 年 OS 率的影响。

图 2 初诊超高龄 MM 患者 PFS 和 OS 影响因素的单因素分析
Figure 2 Results of univariate analysis of influencing factors of PFS and OS in super-aged patients with newly diagnosed multiple myeloma patients

表 3 初诊超高龄 MM 患者 PFS 和 OS 影响因素的多因素 Cox 比例风险回归分析

Table 3 Multivariate Cox hazard risk regression analysis of the influencing factors of PFS and OS in the super-aged newly diagnosed multiple myeloma patients

变量	*B*	*SE*	Wald χ^2 值	*P* 值	*HR* 值	95%*CI*
PFS						
GA 评分≥ 3 分	0.167	0.870	0.037	0.848	1.181	0.215~6.499
MRP 衰弱	-1.546	0.749	4.266	0.039	0.213	0.049~0.924
血清校正钙升高	-1.879	0.672	7.818	0.005	0.153	0.041~0.570
R-ISS 分期Ⅲ期	-1.052	0.663	2.517	0.113	0.349	0.095~1.281
维持治疗	1.459	0.643	5.145	0.023	4.301	1.219~15.169
OS						
GA 评分≥ 3 分	-0.644	0.865	0.554	0.457	0.525	0.096~2.861
MRP 衰弱	-0.687	0.731	0.883	0.347	0.503	0.120~2.108
血清校正钙升高	-1.039	0.632	2.703	0.100	0.354	0.102~1.221
DS 分期Ⅲ期	-0.079	0.572	0.019	0.889	0.924	0.301~2.833
维持治疗	1.475	0.728	4.104	0.043	4.372	1.049~18.221

疗耐受性不尽相同[16]。既往研究表明，随着年龄的增加，细胞遗传学对 MM 预后的影响权重逐渐降低，而患者自身特点对预后影响逐渐增加[17]，提示应更加重视超高龄老年 MM 患者的临床特征。许多临床试验未纳入年龄≥ 80 岁患者，这使得超高龄 MM 患者的治疗决策和一般评价缺乏一定的循证医学依据。衰弱评估方面也有一定争议，IMWG 的 GA 评分是首个应用于 MM 的衰弱评估模型，将年龄、日常基本活动量、日常生活活动能力和合并症指数这 4 项因素结合，聚焦身体、功能、社会等因素较为全面反映了老年患者的一般状态，从而得到了多项验证被指南广泛推荐[18]。但 GA 评分存在许多局限性，首先体现在主观性过强，4 项评价因素中有 2 项为主观性评分，将严重影响模型的评价一致性。其次，≥ 80 岁人群直接进入衰弱体系并不妥当，随着经济社会的发展，单纯以年龄来判断老年患者一般状态明显不足。Mayo 评分与 GA 评分相比，仅包括年龄、ECOG-PS 评分和 NT-proBNP 这 3 项指标，因此该评分更为便捷且较为客观，但由于各个中心 NT-proBNP 标准难以统一，限制了其临床应用[19]。英国骨髓瘤研究联盟提出的 MRP 为一种新的评分标准，主要基于生化和血液学指标，能够显著提高老年 MM 患者危险分层的效率及客观性。

本研究回顾性分析了以硼替佐米为基础方案，我国初治超高龄 MM 患者的一般临床特征和生存预后的影响因素，同时对比了 GA 评分、MRP 评分和 Mayo 评分在超高龄 MM 患者中的预后评估模式。本研究发现细胞遗传学高危、DS 分期或 R-ISS 分期晚等因素不是影响≥ 80 岁初治 MM 患者预后的影响因素，部分研究结果与既往研究相似[11]。近期发表的我国老年 MM 真实世界研究结果显示，30% 的缓解患者在诱导治疗结束时未开始一线维持治疗，我国老年 MM 患者未得到充分治疗[20]。而本研究再次证实了维持治疗在老年 MM 患者生存中的重要性，本研究发现维持治疗是唯一影响初诊超高龄 MM 患者 OS 的独立预后因素。本研究还发现血清校正钙升高和未进行维持治疗是初诊超高龄患者 PFS 短的独立危险因素。既往多项研究表明，老年衰弱评估非常重要，这不仅会影响治疗选择还会影响治疗结局[21-23]。本研究还进一步探索了 3 种老年衰弱评估模式与预后相关性，结果提示 MRP 评分可用于评估超高龄 MM 患者的 PFS，但 3 种评估模式对 OS 均无明显影响。

综上所述，本研究探索了≥ 80 岁初治超高龄 MM 患者这一特殊群体的临床特点、生存情况和预后影响因素，创新性地评估了 3 种老年衰弱评估模式与生存的相关性，证实了维持治疗在超高龄初诊 MM 患者治疗中的重要性。本研究有一定的临床实践指导性，但也存在一定局限性。2019 年中国 MM 流行病学数据显示，中位发病年龄为 69 岁，这就使得≥ 80 岁 MM 患者例数较少，即样本量较小。其次由于条件限制，本研究在疗效评价时未检测微小残留病灶（minimal residual disease，MRD）[24]，对于 CR 患者未再进行 MRD 疗效再评估。综上，老年 MM 是一个高度异质的群体，其治疗正在向精准化方向发展，医务工作者亟需探索更精确的预后评估模型用于指导安全、有效和个性化的治疗，为超高龄 MM 患者争取更大的生存机会，从而改善生存结局。

作者贡献：赵凤仪提出探索超高龄老年多发性骨髓瘤的衰弱评分与预后相关性的研究思路，设计研究方案，数据整理、统计分析；李新、詹晓凯、张佳佳负责研究过程实施，图表绘制；申曼、汤然、范斯斌负责病例数据收集、电话随访、SPSS 软件应用；赵凤仪、李新、詹晓凯、张佳佳、申曼、汤然、范斯斌负责论文起草；黄仲夏负责论文最终版修订，对整体研究思路把控和对论文负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E, GHOBRIAL I M. Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics [J]. Ann Oncol, 2016, 27 (2): 233-240. DOI: 10.1093/annonc/mdv572.

[2] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review [J]. JAMA, 2022, 327 (5): 464-477. DOI: 10.1001/jama.2022.0003.

[3] 中国医师协会血液科医师分会，中华医学会血液学分会，黄晓军. 中国多发性骨髓瘤诊治指南（2022年修订）[J]. 中华内科杂志，2022，61（5）：480-487.

[4] COOK G, LAROCCA A, FACON T, et al. Defining the vulnerable patient with myeloma-a frailty position paper of the European Myeloma Network [J]. Leukemia, 2020, 34 (9): 2285-2294. DOI: 10.1038/s41375-020-0918-6.

[5] WILDES T M, TUCHMAN S A, KLEPIN H D, et al. Geriatric assessment in older adults with multiple myeloma [J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67 (5): 987-991. DOI: 10.1111/jgs.15715.

[6] PALUMBO A, BRINGHEN S, MATEOS MV, et al. Geriatricassessment predicts in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report [J]. Blood, 2015, 125 (13): 2068-2074. DOI: 10.1182/blood-2014-12-615187.

[7] COOK G, ROYLE K L, PAWLYN C, et al. A clinical prediction model for outcome and therapy delivery in transplant-ineligible patients with myeloma (UK Myeloma Research Alliance Risk Profile): a development and validation study [J]. Lancet Haematol, 2019, 6 (3): e154-166. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30220-5.

[8] DURIE B G, SALMON S E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival [J]. Cancer, 1975, 36 (3): 842-854. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842:aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u.

[9] PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group [J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

[10] MILANI P, VINCENT RAJKUMAR S, MERLINI G, et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2016, 91 (11): 1129-1134. DOI: 10.1002/ajh.24532.

[11] 薛茹，程璐，宋丽敏，等. 不同衰弱评分下老年多发性骨髓瘤患者化疗疗效及安全性的评估 [J]. 中国实验血液学杂志，2022，30（1）：170-174. DOI：10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2022.01.028.

[12] 李玉军，刘丽洋，肖娟娟. 新诊断老年多发性骨髓瘤的预后分层及治疗进展 [J]. 实用肿瘤学杂志，2022，36（1）：84-88. DOI：10.11904/j.issn.1002-3070.2022.01.016.

[13] CORRE J, PERROT A, CAILLOT D, et al. Del (17p) without TP53 mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma [J]. Blood, 2021, 137 (9): 1192-1195. DOI: 10.1182/blood.2020008346.

[14] WALKER B A, MAVROMMATIS K, WARDELL C P, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis [J]. Leukemia, 2019, 33 (1): 159-170. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.

[15] BAO L, LIU A J, CHU B, et al. Front-line treatment efficacy and clinical outcomes of elderly patients with multiple myeloma in a real-world setting: a multicenter retrospective study in China [J]. Cancer Med, 2023, 12 (3): 3101-3111. DOI: 10.1002/cam4.5234.

[16] 赵佳莉，饶琦，罗茜. 老年初治多发性骨髓瘤化疗后感染临床特点及预后的多因素分析[J]. 老年医学与保健，2021，27(4)：758-762. DOI：10.3969/j.issn.1008-8296.2021.04.019.

[17] PAWLYN C, CAIRNS D, KAISER M, et al. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial [J]. Leukemia, 2020, 34 (2): 604-612. DOI: 10.1038/s41375-019-0595-5.

[18] ENGELHARDT M, DOLD S M, IHORST G, et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores [J]. Haematologica, 2016, 101 (9): 1110-1119. DOI: 10.3324/haematol.2016.148189.

[19] 李玉军，徐建梅，张江勃，等. 四种衰弱模型对老年多发性骨髓瘤患者的评估及对患者生存的预测效能 [J]. 现代肿瘤医学，2023，31（5）：921-926. DOI：10.3969/j.issn.1672-4992.2023.05.026.

[20] BAO L, LIU A J, CHU B, et al. Front-line treatment efficacy and clinical outcomes of elderly patients with multiple myeloma in a real-world setting: A multicenter retrospective study in China [J]. Cancer Med, 2023, 12 (3): 3101-3111. DOI: 10.1002/cam4.5234.

[21] 季丽莉，陈晨，张雪皎，等. Frailty 评分预测老年多发性骨髓瘤的临床分析 [J]. 中国临床医学，2016，23（5）：586-590. DOI：10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160734.

[22] 汤芳，朱霞明，陆茵，等. 老年评分系统（GA）在老年多发性骨髓瘤患者中的应用研究进展 [J]. 实用临床护理学电子杂志，2018，3（19）：196-198. DOI：10.3969/j.issn.2096-2479.2018.19.158.

[23] 叶鉴南，马柯娃，曹永芹，等. MRP 评分联合 IPSI 评分对初诊多发性骨髓瘤患者预后的评估价值 [J]. 现代肿瘤医学，2023，31（9）：1726-1731. DOI：10.3969/j.issn.1672-4992.2023.09.027.

[24] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2016, 17 (8): e328-346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

（收稿日期：2023-05-29；修回日期：2023-08-04）
（本文编辑：康艳辉）